

· 论著 ·

危重患者抑酸治疗与医院内获得性肺炎关系的荟萃分析

单亮 李秀 刘克 孙美娜 姚志欣 李连弟

【摘要】 目的 系统评价重症监护病房(ICU)危重患者使用抑酸剂对胃黏膜病变出血的治疗效果,以及与医院内获得性肺炎(HAP)、住院病死率的关系。方法 通过检索 1980 年 1 月至 2012 年 12 月美国国家图书馆 PubMed 数据库,收集 ICU 危重患者应用抑酸剂与硫糖铝疗效比较的随机对照临床研究(RCT)文献,并进行荟萃分析(meta 分析)。结果 共有 12 项 RCT 研究包括 2537 例 ICU 患者入选。与硫糖铝相比,抑酸剂能明显增加 HAP 的发病率[19.36%(249/1286)比 15.23%(184/1208),优势比(OR)=1.27,95%可信区间(95%CI)为 1.03~1.57,P=0.02]。对上消化道出血的亚组分析表明,抑酸剂较硫糖铝可明显减少临床大出血的发病率[1.80%(12/667)比 3.86%(26/673),OR=0.46,95%CI 为 0.23~0.91,P=0.03],但并不影响显性出血的发病率[7.09%(40/564)比 7.35%(36/490),OR=1.00,95%CI 为 0.62~1.62,P=0.99]。不管是抑酸剂还是硫糖铝,对 ICU 病死率和住院病死率均无影响[25.58%(288/1126)比 23.65%(268/1133),OR=1.11,95%CI 为 0.92~1.35,P=0.28]。结论 与硫糖铝比较,使用抑酸剂治疗 ICU 危重患者,在有效减少上消化道大出血的同时,可以明显增加 HAP 发病率,但对病死率无影响;应该限制此类药物在 ICU 的过度应用,并对其应用及停药指征进行相关研究。

【关键词】 抑酸剂; 医院内获得性肺炎; 上消化道出血; 应激性黏膜病变; 病死率; 硫糖铝

Relationship between antacid therapy and hospital acquired pneumonia in critically ill patients: a meta-analysis SHAN Liang*, LI Xiu, LIU Ke, SUN Mei-na, YAO Zhi-xin, LI Lian-di. *Neurological Intensive Care Unit, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China
Corresponding author: LI Lian-di, Email: liliandi2012@163.com

【Abstract】 **Objective** To systematically review the effect of antacid medication on stress-related mucosal disease (SRMD) bleeding, hospital acquired pneumonia (HAP), and hospital mortality in critically ill patients admitted to intensive care unit (ICU). **Methods** Related articles were retrieved from Medline Database (from January 1980 to December 2012). Randomized control trials (RCTs) focused on comparison between antacid and sucralfate were collected, and then a meta-analysis was performed. **Results** Twelve studies including a total of 2537 patients admitted to ICU were qualified for analysis. Antacid medication significantly increased the incidence of HAP when compared with sucralfate in 11 trials [19.36% (249/1286) vs. 15.23% (184/1208), odds ratio (OR)=1.27, 95% confidence interval (95%CI): 1.03-1.57, P=0.02]. Subgroup analyses showed that antacid therapy significantly reduce the incidence of clinically significant bleeding compared with sucralfate [1.80% (12/667) vs. 3.86% (26/673), OR=0.46, 95%CI: 0.23-0.91, P=0.03], however, it did not lower the incidence of overt bleeding [7.09% (40/564) vs. 7.35% (36/490), OR=1.00, 95%CI: 0.62-1.62, P=0.99]. There was no significant difference between antacid group and sucralfate group on neither ICU mortality nor hospitalization mortality in 11 studies [25.58% (288/1126) vs. 23.65% (268/1133), OR=1.11, 95%CI: 0.92-1.35, P=0.28]. **Conclusions** Antacid therapy used in critically ill patients may increase the incidence of HAP while reduce the rate of upper gastrointestinal bleeding, while it exerts no influence on mortality rate when compared with sucralfate treatment in this meta-analysis. It is imperative to restrict the overuse of such medication, and further RCTs focused on indication and withdrawal should be encouraged.

【Key words】 Antacid; Hospital acquired pneumonia; Upper gastrointestinal bleeding; Stress related mucosal disease; Mortality; Sucralfate

应激相关的胃黏膜病变(SRMD)又称为应激性溃疡、急性胃黏膜病变等,是重症监护病房(ICU)危重患者常见的并发症,临床表现形式多样,可分为潜

血阳性、中等出血或影响血流动力学的大出血。SRMD 及上消化道出血(UGB)的发病情况视诊断标准不同而异^[1]。大出血发病率约为 3%~6%,未接受预防治疗的显性出血的发病率为 25%,如以内镜作为诊断标准,病变发生率可达 74%~100%^[2-4]。危重患者合并大出血的病死率为 48.5%,明显高于未发生大出血的病例(病死率为 9.1%)^[5]。尽管质子泵抑制剂(PPI)目前得到广泛应用,但实际上,美国食品

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.06.011

基金项目:山东省自然科学基金项目(Y2008C25)

作者单位:266003 山东,青岛大学医学院附属医院 脑科重症医学科(单亮、刘克、孙美娜、姚志欣、李连弟),门诊部(李秀)

通信作者:李连弟,Email:liliandi2012@163.com

与药物管理局(FDA)并未批准 PPI 用于预防应激性溃疡这一适应证,所有预防用药中只有静脉应用西咪替丁得到了 FDA 的批准^[6]。曾有前瞻性随机对照临床研究(RCT)及荟萃分析(meta 分析)提出, H₂受体拮抗剂(H₂RA)能减少消化道出血的发生,但可增加医院内获得性肺炎(HAP)的发病率^[7]。已有的关于抑酸剂对肺炎、出血治疗效果及病死率的 RCT 结论不尽一致,且局限于样本量、研究设计等^[8]。本 meta 分析通过检索抑酸剂预防 UGB 的文献,合并分析相关数据,探讨抑酸剂预防治疗危重患者胃黏膜病变的效果及副作用。

1 资料和方法

1.1 检索策略:系统检索 1980 年 1 月至 2012 年 12 月美国国家医学图书馆 PubMed 数据库,检索词为 stress ulcer OR gastrointestinal hemorrhage OR gastrointestinal bleeding OR stress-related mucosal disease AND histamine H₂ receptor antagonists AND prophylaxis。检索结果的参考文献和 PubMed 相关文献链接(related articles)也在收集范围内。

1.2 入选标准:H₂RA 和硫糖铝相比较的 RCT,研究对象为住 ICU 的危重患者,年龄 > 18 岁;终点指标为出血和 HAP 发病率及 ICU 病死率或住院病死率。

1.3 数据采集:采用标准方案采集入选研究的以下信息:文献发表时间、研究设计、入选患者的数量、基线特征、随访时间和终点事件。主要终点事件定义为 HAP 和出血事件(包括显性出血及大出血)。入选研究均需定义 HAP 的诊断标准^[9]。因粪隐血试验具有很高的敏感性,但特异性较低,而且阳性预测值也低,因此,选用显性出血和大出血作为 SRMD 的诊

断标准^[10]。显性出血定义为临床有呕血、鼻胃管吸引物呈咖啡渣样、黑便或便血。大出血定义为显性出血伴随以下特征:出血 24 h 内血压下降 20 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa);体位改变时血压下降 10 mm Hg 或心率增加 20 次/min;24 h 内血红蛋白(Hb)下降 20 g/L 或输注红细胞 2 U 以上;胃出血需手术治疗。次要终点事件定义为住院病死率,其次为 ICU 病死率。

1.4 质量评价:采用 Jadad 评分方法评价入选研究的方法学质量^[11]。文献检索、数据采集和质量评价由 2 位研究者独立完成。如有异议,则由第 3 位研究者协助判断。

1.5 统计学分析:数据采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.0.25 统计软件进行分析。研究间异质性采用 Q 统计量及异质指数(I²),χ²检验 P < 0.10、I² > 50% 认为研究组间具备异质性,采用随机效应模型分析;若无异质性则采用固定效应模型分析。总的优势比(OR)采用 95% 可信区间(95% CI)表示, P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选结果(表 1):共有 12 项 RCT 研究符合入选标准,总计有 2537 例病例入选^[12-23]。所有入选病例均为接受 ICU 治疗的患者,随访时间为从入住 ICU 到完全出院。方法学评价表明所有研究均有较高的研究质量, Jadad 评分 ≥ 3 分。

2.2 临床研究终点

2.2.1 HAP 发病率(图 1):有 11 项研究^[12-14, 16-23]比较了 HAP 发病率。与硫糖铝相比较,抑酸剂可明显增加 HAP 的发病率(19.36% 比 15.23%), OR = 1.27,

表 1 纳入抑酸剂与硫糖铝对危重患者疗效比较的 12 项研究的基本资料

文献来源	研究设计	Jadad 评分	发表时间(年)	研究国家	研究病例数	平均年龄(岁, \bar{x})	男性例数(%)	营养支持方式	随访时间	药物对照	研究对象	主要及次要终点事件
Driks 等 ^[12]	RCT	3	1987	美国,单中心	130	54.6	89(68.5)	ICU 期间	雷尼替丁 / 西咪替丁比硫糖铝	ICU, MV	UGB, 肺炎, 病死率, 细菌定植	
Lagner 等 ^[13]	RCT	3	1989	奥地利,单中心	32	53.5	18(56.3)	TPN ICU 期间	雷尼替丁比硫糖铝	ARF, MV	UGB, 肺炎, 病死率	
Eddleston 等 ^[14]	RCT	3	1991	英国,单中心	60	49.2	38(63.3)	雷尼替丁比硫糖铝	ICU, MV ≥ 4 d		肺炎, 病死率, 细菌定植, 内镜下溃疡	
Ruiz-Santana 等 ^[15]	RCT	3	1991	西班牙,单中心	43	37.9	34(79.1)	TPN	雷尼替丁比硫糖铝	ICU, MV ≥ 6 d	UGB, 病死率	
Ryan 等 ^[16]	RCT	4	1993	美国,单中心	114	63.5	71(62.3)	ICU 期间	西咪替丁比硫糖铝	气管插管	UGB, 肺炎, 病死率	
Pickworth 等 ^[17]	RCT	3	1993	美国,单中心	83	27.1	59(71.1)	住院期间	雷尼替丁比硫糖铝	ICU, MV	肺炎, 病死率	
Fabian 等 ^[18]	RCT	3	1993	美国,单中心	278	34.5	212(76.3)	ICU 期间	西咪替丁比硫糖铝	ICU, 气管插管	UGB, 肺炎	
Ben-Menachem 等 ^[19]	RCT	3	1994	美国,单中心	200	59.6	102(51.0)	住院期间	西咪替丁比硫糖铝	内科 ICU	UGB, 肺炎, 病死率, 住院时间	
Prod'hom 等 ^[20]	RCT	3	1994	瑞士,单中心	163	49.2	110(67.5)	住院期间	雷尼替丁比硫糖铝	ICU, MV	UGB, 肺炎, 病死率, 细菌定植, 病死率	
Cook 等 ^[21]	RCT	5	1998	加拿大,多中心	1200	58.7	723(60.3)	EN ICU 期间	雷尼替丁比硫糖铝	ARF, MV	UGB, 肺炎, 病死率	
Kantorova 等 ^[22]	RCT	5	2004	捷克,单中心	140	49.0	94(67.1)	住院期间	法莫替丁比硫糖铝	ICU, MV	肺炎, ICU 住院时间, 病死率, 大出血	
Misra 等 ^[23]	RCT	5	2005	印度,单中心	94	57.2	67(71.3)	1 个月	雷尼替丁比硫糖铝	脑出血	UGB, 肺炎, 病死率	

注:RCT:随机对照临床研究,TPN:全胃肠外营养,EN:肠内营养,ICU:重症监护病房,MV:机械通气,ARF:急性呼吸衰竭,UGB:上消化道出血;空白代表无此项

95%CI 为 1.03 ~ 1.57, $P=0.02$ 。

2.2.2 UGB 发病率(图 2):有 10 项研究^[12-13,15-16,18-23]比较了 UGB 发病率。总体来看,硫糖铝组 UGB 的发病率与抑酸剂组比较差异无统计学意义(5.33%比 4.22%), $OR=0.77$, 95%CI 为 0.52 ~ 1.13, $P=0.18$ 。在减少显性出血方面,抑酸剂和硫糖铝并无明显差异(7.09%比 7.35%), $OR=1.00$, 95%CI 为 0.62 ~ 1.62, $P=0.99$;但抑酸剂能明显减少大出血的发病率(1.80%比 3.86%), $OR=0.46$, 95%CI 为 0.23 ~ 0.91, $P=0.03$ 。对 UGB 的亚组分析提示,针对严重的上消

化道出血,抑酸剂比硫糖铝有更好的治疗效果,但对小量出血两类药物效果无差别。

2.2.3 病死率(图 3):有 11 项研究^[12-17,19-23]比较了两组间病死率的差别。结果表明,不管是 ICU 病死率还是住院病死率,抑酸剂组和硫糖铝组比较均无明显差异(25.58%比 23.65%), $OR=1.11$, 95%CI 为 0.92 ~ 1.35, $P=0.28$ 。

2.3 发表偏倚和敏感性分析:12 项研究的 Funnel plot 分析显示,所有研究均无发表偏倚(图 4)。通过计算 HAP、UGB 和病死率的失效安全数(fail-safe

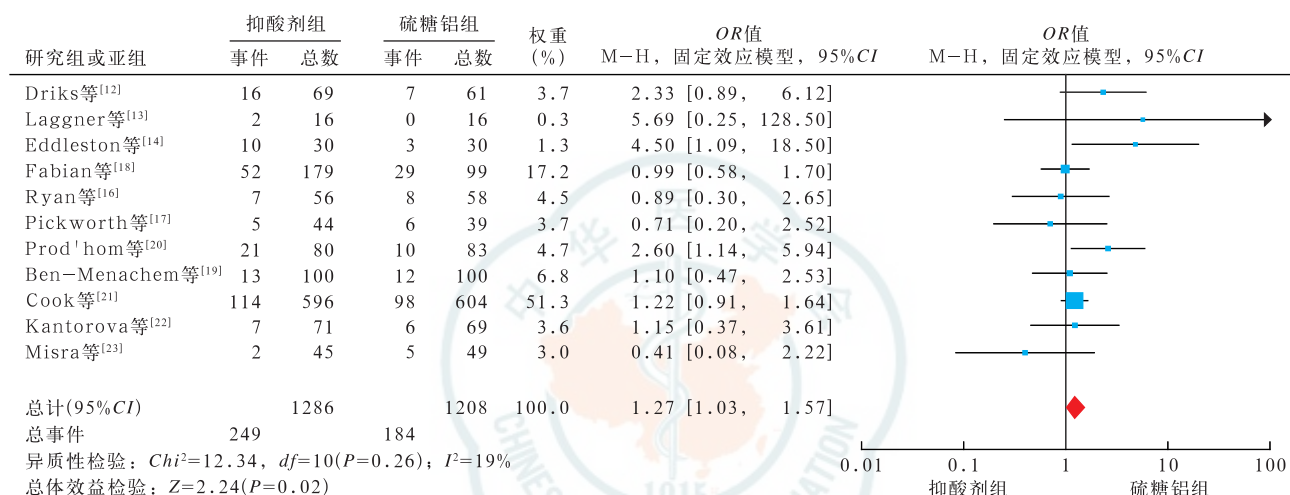


图 1 抑酸剂与硫糖铝对危重患者医院获得性肺炎发病率影响比较的 meta 分析

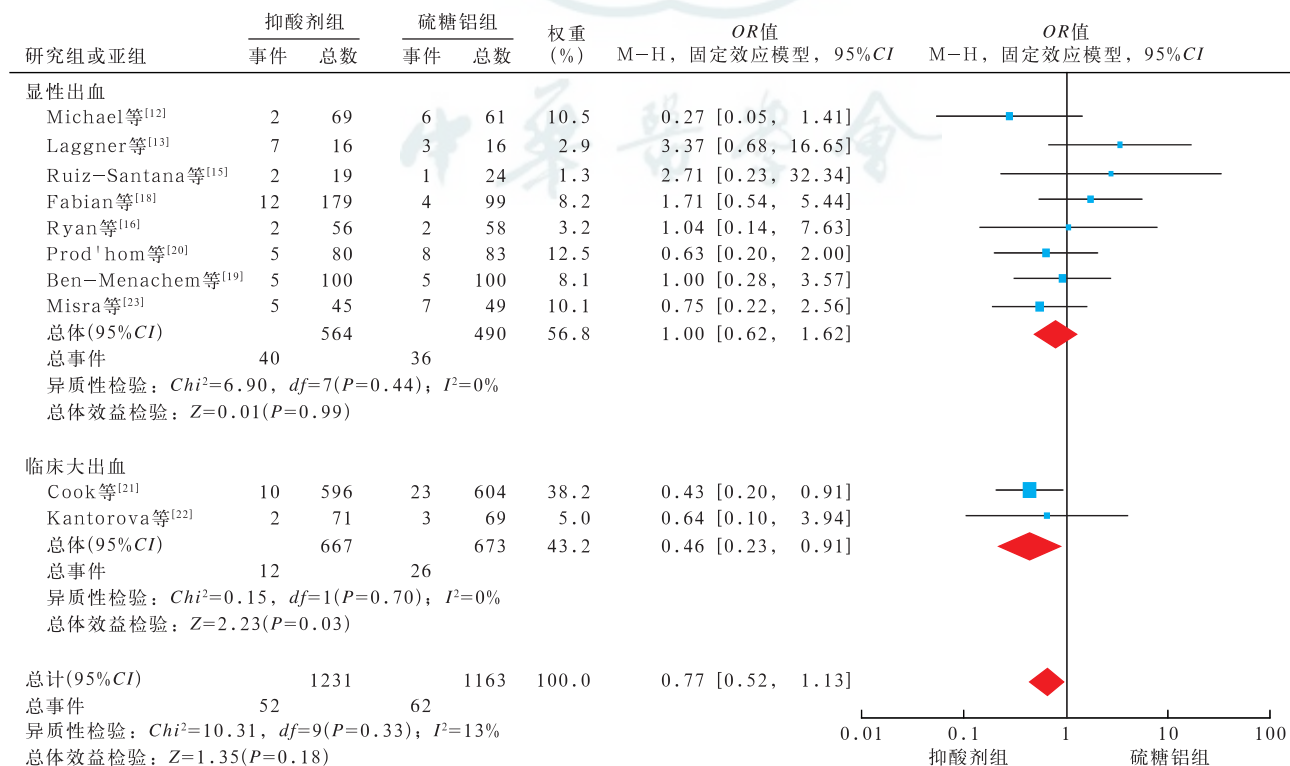
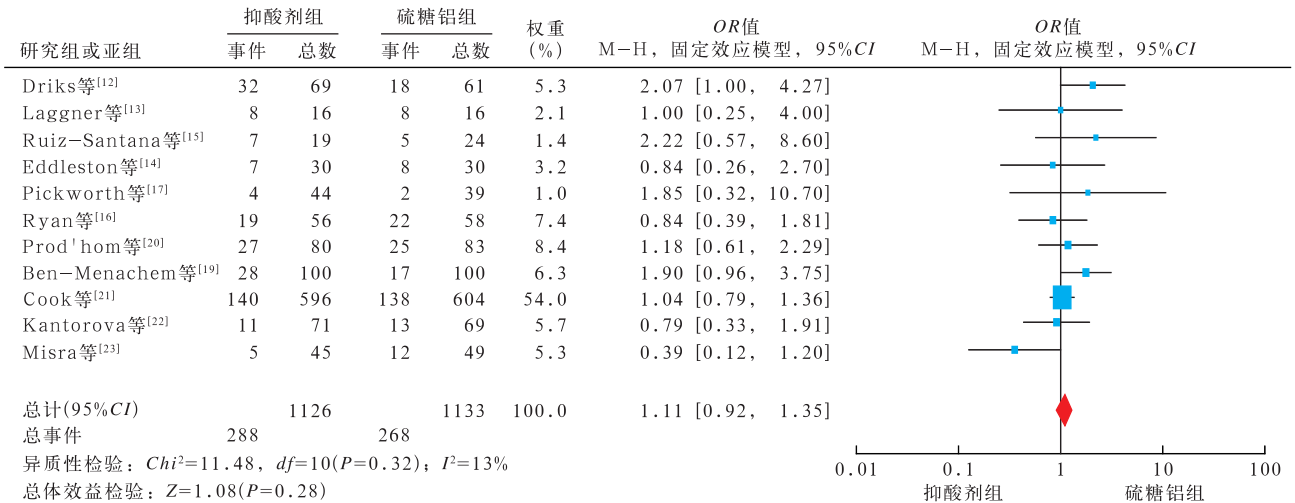


图 2 抑酸剂与硫糖铝对危重患者上消化道出血发病率影响比较的 meta 分析



注: OR: 优势比, 95%CI: 95%可信区间
 图 3 抑酸剂与硫糖铝对危重患者病死率影响比较的 meta 分析

number, $Nfs(0.05)$), 在 $P=0.05$ 水平, 能使研究结果发生逆转的阴性研究结果都大于实际入选研究数量。

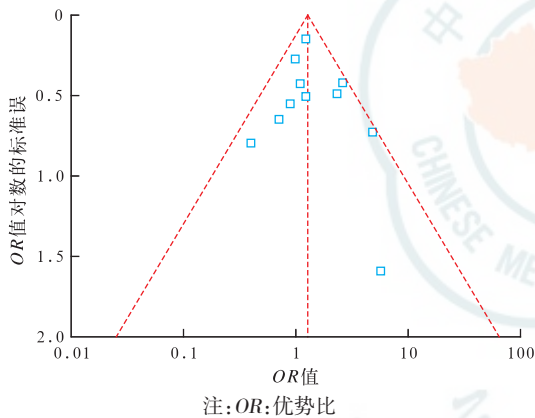


图 4 抑酸剂与硫糖铝对危重患者医院获得性肺炎疗效比较的漏斗图

3 讨论

抑酸剂治疗 UGB 的作用是肯定的, 不管是胃蛋白酶作用的发挥还是胃蛋白酶原向胃蛋白酶的转化都具有 pH 值依赖性, 在胃内 pH 值 4~6 时, 胃蛋白酶将失活, pH 值超过 6 时活性将不可逆丧失, 失活的胃蛋白酶可导致血凝块稳定从而发挥抑制 UGB 的作用^[24-25]。长久以来人们一直推断抑酸剂和 HAP 之间存在某种联系, 最近药物流行病学队列研究发现, 非 ICU 住院患者中抑酸剂的应用可增加 HAP 的发病率, 其中 PPI 是独立的危险因素^[26], 但是否可增加危重肺炎的发病率长期以来存在争论。本次 meta 分析收集了 12 项相关 RCT 研究, 结果表明, 抑酸剂治疗可以增加 HAP 的发病风险, 同时对病死率无明显影响。

定植于胃或口咽部的革兰阴性杆菌和呼吸机相关性肺炎(VAP)患者痰培养结果具有一致性, 说明

上消化道在 VAP 的感染源中占有重要地位^[27]。由于危重患者常有肠动力障碍, 并伴肠瘀滞和十二指肠反流^[28]。应用抗菌药物后肠道微生态改变, 正常寄生厌氧菌的屏障功能亦遭破坏^[29]; 胃内 pH 值升高 >4 时能促进革兰阴性菌定植和生长; 危重患者误吸的频繁发生, 以上因素累积增加了 VAP 的发病率^[30]。

到目前为止, 危重患者应激性黏膜病的预防治疗仍然是临床治疗的重要方面。美国卫生系统药师协会并不推荐常规应用抑酸剂预防应激性溃疡出血, 不管是 PPI 或是 H₂RA^[31]。尽管没有实际统计数据, PPI 在无数的 ICU 内应用非常广泛^[1,32]。机械通气和凝血功能障碍被认为是应激相关黏膜病变的独立危险因素^[5]。Erstad^[33]对接受抑酸剂治疗的患者进行为期 3 个月的研究, 其中仅有 10% 是机械通气患者, 6.9% 是凝血功能障碍患者, 其他患者没有这两种明确的危险因素。Cash^[34]用抑酸剂预防治疗 900 多例 ICU 患者, 仅能预防 1 例上消化道大出血。

本次 meta 分析的不足之处在于, 选择 H₂RA 作为抑酸剂的代表, 但实际目前临床应用以 PPI 居多。原因是关于质子泵的相关研究较少, 所以未能纳入研究范围。理论上 PPI 较 H₂RA 具有更高的抑酸活性, 维持胃内 pH>4 的时间更强、更持久, 因此推测其更易导致胃内细菌定植, 从而增加 HAP 的发生。此外在入选的 12 项研究中, 仅 3 项提及营养支持方式, 其中仅 1 项为早期肠内营养支持。因数据有限, 未曾就不同营养支持方式对临床预后影响进行分析研究。曾有报道认为, 早期肠内营养可有效预防外科危重患者应激性溃疡出血^[35]。

因抑酸剂是 HAP 的危险因素, 且抑酸剂并不能降低危重患者的病死率, 因此在用药时应权衡治疗

收益、费用、副作用等,随时评价应用指征、及时停药。何时停药并无明确指征,有以患者能自主进食,或转出 ICU 作为停药指征。本次 meta 分析提示,应重视抑酸剂治疗可能的副作用,根据临床指征严格限制抑酸剂的广泛应用,进一步研究其疗程、停药指征等,优化该类药物的合理应用。

参考文献

- [1] Sesler JM. Stress-related mucosal disease in the intensive care unit: an update on prophylaxis. AACN Adv Crit Care, 2007, 18: 119-126, quiz 127-128.
- [2] Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P. GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest, 2001, 119: 1222-1241.
- [3] Spirt MJ. Stress-related mucosal disease: risk factors and prophylactic therapy. Clin Ther, 2004, 26: 197-213.
- [4] Martindale RG. Contemporary strategies for the prevention of stress-related mucosal bleeding. Am J Health Syst Pharm, 2005, 62: S11-17.
- [5] Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1994, 330: 377-381.
- [6] Ziegler AB. The role of proton pump inhibitors in acute stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients. Dimens Crit Care Nurs, 2005, 24: 109-114, quiz 115-116.
- [7] Huang J, Cao Y, Liao C, et al. Effect of histamine-2-receptor antagonists versus sucralfate on stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: a meta-analysis of 10 randomized controlled trials. Crit Care, 2010, 14: R194.
- [8] 周峻峰, 万献尧, 黄伟, 等. H₂受体拮抗剂与质子泵抑制剂预防重症监护病房患者应激性溃疡出血和肺炎发生率的荟萃分析. 中国危重病急救医学, 2010, 22: 221-225.
- [9] American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171: 388-416.
- [10] Noseworthy TW, Cook DJ. Nosocomial pneumonia, prophylaxis against gastric erosive disease, and clinically important gastrointestinal bleeding: where do we stand?. Crit Care Med, 1993, 21: 1814-1816.
- [11] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary?. Control Clin Trials, 1996, 17: 1-12.
- [12] Driks MR, Craven DE, Celli BR, et al. Nosocomial pneumonia in intubated patients given sucralfate as compared with antacids or histamine type 2 blockers. The role of gastric colonization. N Engl J Med, 1987, 317: 1376-1382.
- [13] Laggner AN, Lenz K, Base W, et al. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in long-term ventilated patients. Sucralfate versus ranitidine. Am J Med, 1989, 86: 81-84.
- [14] Eddleston JM, Vohra A, Scott P, et al. A comparison of the frequency of stress ulceration and secondary pneumonia in sucralfate- or ranitidine-treated intensive care unit patients. Crit Care Med, 1991, 19: 1491-1496.
- [15] Ruiz-Santana S, Ortiz E, Gonzalez B, et al. Stress-induced gastroduodenal lesions and total parenteral nutrition in critically ill patients: frequency, complications, and the value of prophylactic treatment. A prospective, randomized study. Crit Care Med, 1991, 19: 887-891.
- [16] Ryan P, Dawson J, Teres D, et al. Nosocomial pneumonia during stress ulcer prophylaxis with cimetidine and sucralfate. Arch Surg, 1993, 128: 1353-1357.
- [17] Pickworth KK, Falcone RE, Hoogbeem JE, et al. Occurrence of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated trauma patients: a comparison of sucralfate and ranitidine. Crit Care Med, 1993, 21: 1856-1862.
- [18] Fabian TC, Boucher BA, Croce MA, et al. Pneumonia and stress ulceration in severely injured patients. A prospective evaluation of the effects of stress ulcer prophylaxis. Arch Surg, 1993, 128: 185-191, discussion 191-192.
- [19] Ben-Menachem T, Fogel R, Patel RV, et al. Prophylaxis for stress-related gastric hemorrhage in the medical intensive care unit. A randomized, controlled, single-blind study. Ann Intern Med, 1994, 121: 568-575.
- [20] Prod'homme G, Leuenberger P, Koerfer J, et al. Nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients receiving antacid, ranitidine, or sucralfate as prophylaxis for stress ulcer. A randomized controlled trial. Ann Intern Med, 1994, 120: 653-662.
- [21] Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al. A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med, 1998, 338: 791-797.
- [22] Kantorova I, Svoboda P, Scheer P, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a randomized controlled trial. Hepatogastroenterology, 2004, 51: 757-761.
- [23] Misra UK, Kalita J, Pandey S, et al. A randomized placebo controlled trial of ranitidine versus sucralfate in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage for prevention of gastric hemorrhage. J Neurol Sci, 2005, 239: 5-10.
- [24] Geus WP. Are there indications for intravenous acid-inhibition in the prevention and treatment of upper GI bleeding?. Scand J Gastroenterol Suppl, 2000: 10-20.
- [25] 陈振宏. 奥美拉唑与西咪替丁在急性重型脑挫伤中的作用. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 573.
- [26] Herzig SJ, Howell MD, Ngo LH, et al. Acid-suppressive medication use and the risk for hospital-acquired pneumonia. JAMA, 2009, 301: 2120-2128.
- [27] Kallet RH, Quinn TE. The gastrointestinal tract and ventilator-associated pneumonia. Respir Care, 2005, 50: 910-921, discussion 921-923.
- [28] Atherton ST, White DJ. Stomach as source of bacteria colonising respiratory tract during artificial ventilation. Lancet, 1978, 2: 968-969.
- [29] van Saene HK, Zandstra DF. Selective decontamination of the digestive tract: rationale behind evidence-based use in liver transplantation. Liver Transpl, 2004, 10: 828-833.
- [30] Hillman KM, Riordan T, O'Farrell SM, et al. Colonization of the gastric contents in critically ill patients. Crit Care Med, 1982, 10: 444-447.
- [31] ASHP Therapeutic Guidelines on Stress Ulcer Prophylaxis. ASHP Commission on Therapeutics and approved by the ASHP Board of Directors on November 14, 1998. Am J Health Syst Pharm, 1999, 56: 347-379.
- [32] Gupta R, Garg P, Kottoor R, et al. Overuse of acid suppression therapy in hospitalized patients. South Med J, 2010, 103: 207-211.
- [33] Erstad BL. Proton-pump inhibitors for acute peptic ulcer bleeding. Ann Pharmacother, 2001, 35: 730-740.
- [34] Cash BD. Evidence-based medicine as it applies to acid suppression in the hospitalized patient. Crit Care Med, 2002, 30: S373-378.
- [35] 王东, 彭兰, 胡文智. 早期肠内营养对“5·12”四川汶川特大地震中危重患者并发应激性溃疡出血的预防作用. 中国危重病急救医学, 2008, 20: 557.

(收稿日期: 2013-01-09)

(本文编辑: 李银平)